

ARTIGO DE REVISÃO

Implicações terapêuticas da diferenciação neuroendócrina (NE) dos carcinomas pulmonares de não pequenas células (CPNPC)*

RENATO SOTTO-MAYOR**

Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa
(Director: Prof. M. Freitas e Costa)

Os marcadores de diferenciação NE, são identificados em 10-30% dos CPNPC da classificação da O.M.S. (36), o que está dependente do número e do tipo de marcadores utilizados (2,15,18,20,34). Alguns autores encontraram essa diferenciação mais frequentemente nos adenocarcinomas (2).

Com uma carga tabágica, distribuição etária e por sexos, semelhante à dos CPNPC (5), apresentam-se clínica e radiologicamente mais frequentemente como estes do que como os carcinomas pulmonares de pequenas células (CPPC) (24).

Crescem mais lentamente e estão mais vezes localizados na altura do diagnóstico do que os CPPC, pelo que a distribuição por estádios, na apresentação da

doença, costuma ser intermédia entre aqueles e os CPNPC sem diferenciação NE (5,20,24).

De facto, um estudo retrospectivo e prospectivo, realizado em doentes operados com CPNPC-NE, revelou maior número de doentes com envolvimento ganglionar, especialmente N₂, e mais vezes metástases (quando existe a demonstração de dois ou mais marcadores NE) do que nos CPNPC não-NE, o que levou a concluir-se que aqueles tumores têm uma maior capacidade metastizante do que estes (34).

A ocorrência de diferenciação NE nos CPNPC sugere que os vários grupos histológicos do carcinoma brônquico traduzem uma contínua evolução a partir de uma linhagem celular comum (25,34) pondo-se a questão se tal terá

* Texto em parte apresentado no 4º Congresso de Pneumologia do Norte. Póvoa do Varzim, 7 de Março de 1997.

** Assistente Hospitalar Graduado de Pneumologia. Assistente Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Recebido para publicação: 97.6.9

Aceite pra publicação: 97.7.10

relevo no que se refere à abordagem terapêutica e ao prognóstico destes tumores (13,14,24,29).

Tal como nos CPNPC, a terapêutica de eleição é a cirurgia, devendo ser o nosso objectivo prioritário, caso estágio da doença o permita (24).

No estudo que referimos, de *Sundaresan et al.* (24), em doentes operados que foram avaliados retrospectivamente ($n=315$) e prospectivamente ($n=44$), encontrou-se positividade para dois ou mais dos marcadores NE testados (neuroenolase específica, creatinaquinase BB, bombesina, neurotensina, cromogranina A, sinaptofisina e UJ-13A) em 30% das peças ressecadas.

Encontrou-se (Quadro I) uma positividade NE da ordem dos 26% no N_0 , 29% no N_1 e 44% no N_2 ; 26% no estágio I, 29% no estágio II e 43% no estágio III (Quadro II); 26% no T_1 , 31% no T_2 e 43% no T_3 (Quadro III).

Deste modo, demonstrou-se uma associação significativa entre o componente N do estágio da doença e a positividade NE ($p=0.05$), tendo esta sido maior na doença N_2 .

Encontrou-se igualmente uma correlação significativa ($p=0.04$) entre o estadiamento global da doença (TNM) e a positividade NE ($p=0.04$).

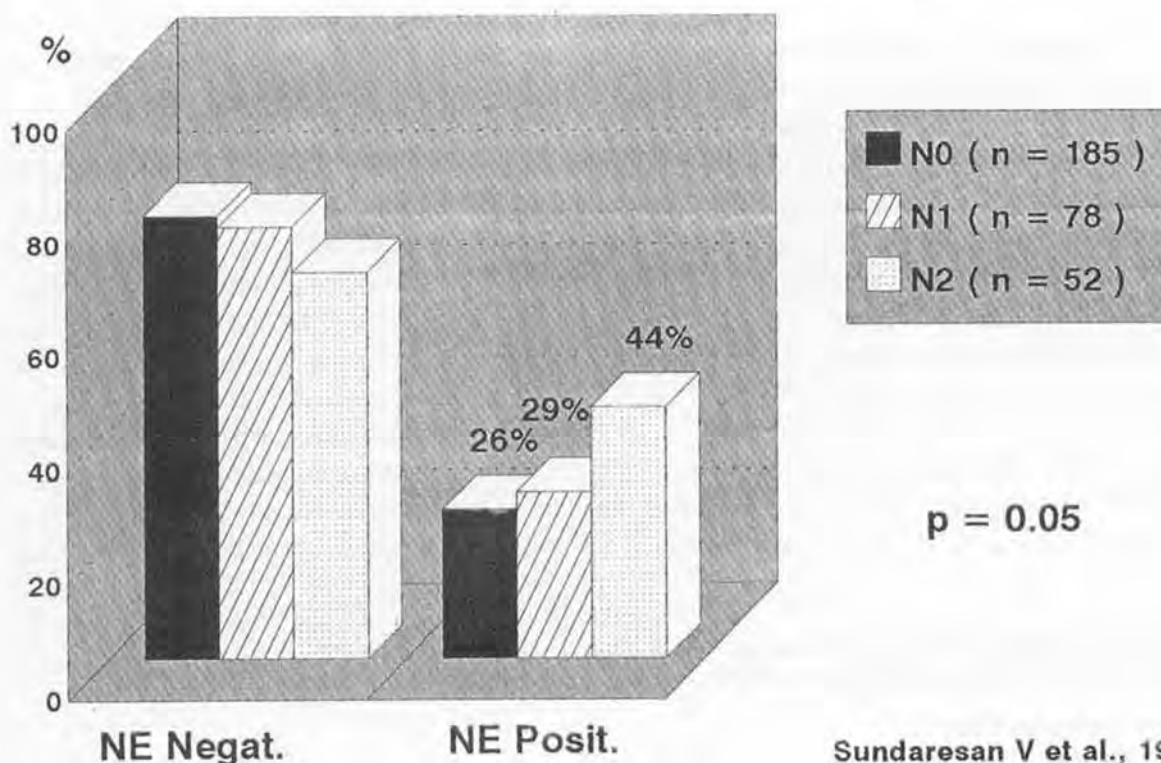
Em relação ao T isoladamente, a tendência foi semelhante, mas não se mostrou, contudo, significativa do ponto de vista estatístico ($p=0.17$).

Este estudo não revelou diferenças no que se refere à sobrevida dos doentes com CPNPC que mostraram presença ou ausência de diferenciação NE ($p=0.54$). O factor de prognóstico mais importante foi o componente N do estadiamento TNM ($p < 0.0001$), logo seguido do T ($p=0.0007$).

Os dados enunciados sugerem que os CPNPC-NE têm maior capacidade metastática que os tumores não-

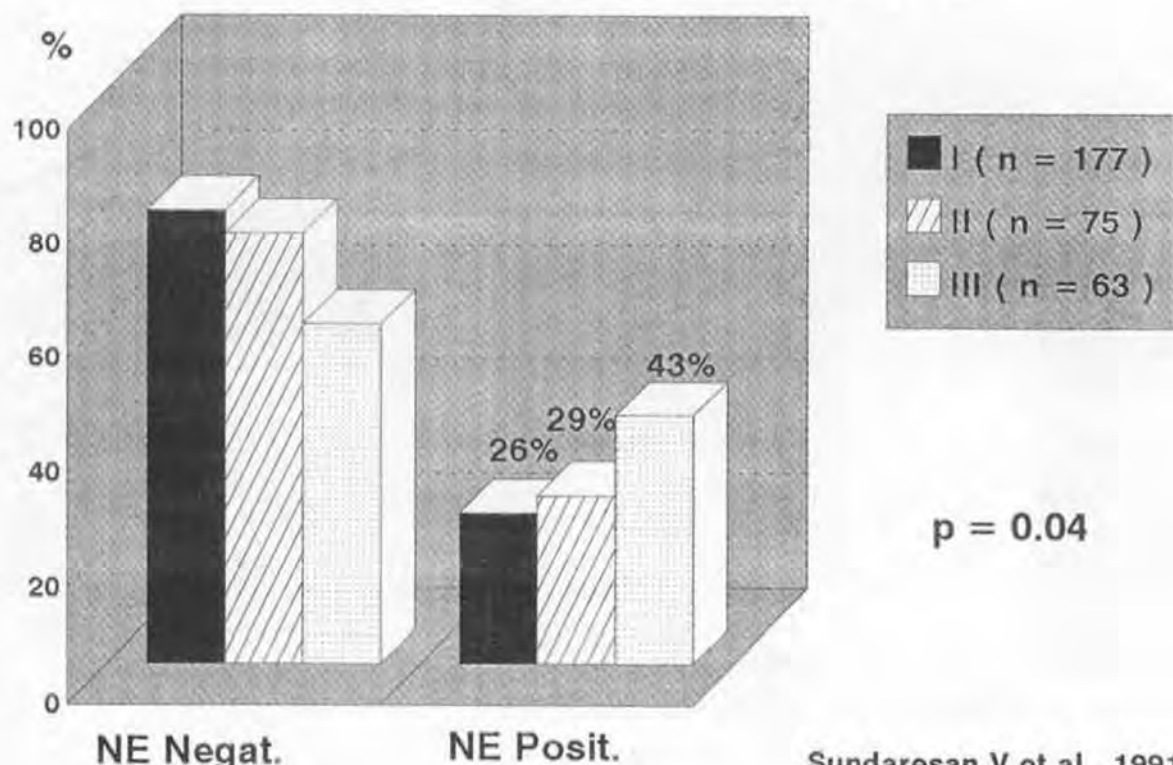
QUADRO I

Diferenciação neuroendócrina (NE) e estadiamento (N) do CPNPC



QUADRO II

Diferenciação neuroendócrina (NE) e estadiamento (TNM) do CPNPC



Sundaresan V et al., 1991 (34)

-NE, não tendo sido demonstrado que a diferenciação NE tenha significado prognóstico no que se refere à sobrevida destes doentes (34).

Graziano et al. (12) determinaram o significado prognóstico de quatro marcadores NE (neuroenolase específica, cromogranina A, Leu-7 e sinaptofisina) e do antígeno carcinoembrionário (CEA) em exames imunohistoquímicos de peças ressecadas de 260 doentes operados a CPNPC em estádios I e II.

Encontraram uma positividade a 2 ou mais marcadores NE em 23,5% dos casos, não tendo demonstrado valor prognóstico daqueles marcadores no que se refere à sobrevida global dos doentes, tempo livre de doença, padrão de recidiva (local versus à distância), envolvimento ganglionar loco-regional ou grau de diferenciação do tumor.

Tal como outros referem, também aqui a diferenciação

NE foi menos vista nos carcinomas epidermóides (2).

A presença de CEA também não se mostrou de valor prognóstico, mas a de mucina já teve um impacto negativo na sobrevida dos doentes, o que está de acordo com outros trabalhos (20).

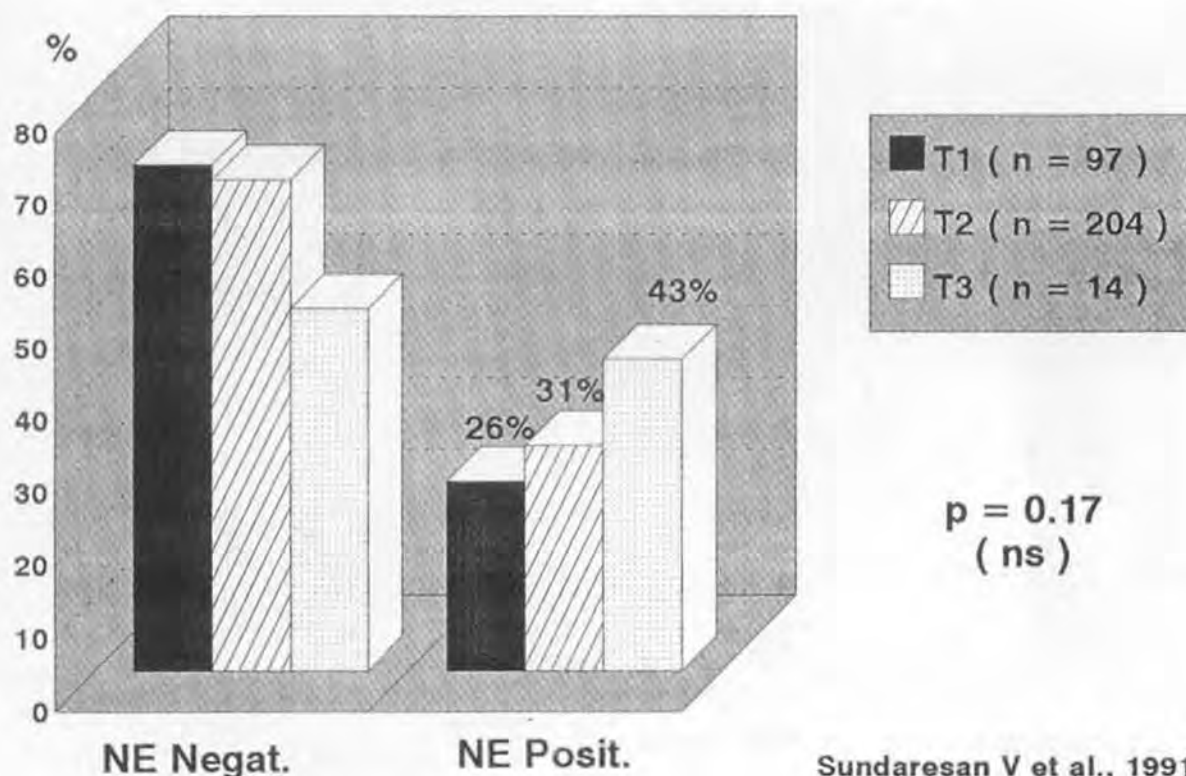
Os outros factores com impacto negativo na sobrevida foram o envolvimento ganglionar (N_1 versus N_0), o componente T (T_2 versus T_1) e a idade mais velha do doente.

Na globalidade, este estudo revelou sobrevidas aos 5 anos respectivamente de 52,8% e 25,4% nos estádios I e II, o que está de acordo com outras séries que indicam valores, em estádios correspondentes, de 50% e 25-30% (22). Como afirmámos, a sobrevida não foi diferente nos CPNPC versus CPNPC-NE (12).

A expressão de moléculas de adesão de células neuronais (NCAM), um antígeno NE presente em 15-

QUADRO III

Diferenciação neuroendócrina (NE) e estadiamento (T) do CPNPC



Sundaresan V et al., 1991 (34)

-20% dos CPNPC e em praticamente todas as linhas celulares clássicas dos CPPC*, também tem sido estudada no sentido de avaliar a sua importância clínica (4,14,16,21).

Kibbelaar et al. (17), investigaram a expressão de NCAM em 226 CPNPC ressecados cirurgicamente, constatando que aqueles que eram positivos para o marcador revelavam uma sobrevida global e um intervalo livre de doença mais baixos que os negativos, mesmo quando se aferia tendo em conta o estágio da doença (intervalo livre de doença $p = 0.044$, sobrevida global $p = 0.046$) sugerindo que estes doentes poderiam ser candidatos a beneficiar de uma quimioterapia (Qt) adjuvante à cirurgia.

* A identificação imunohistoquímica de epitopos das NCAM parece ser o indicador mais fidedigno da diferenciação NE dos carcinomas brônquicos, contudo a sua utilização, na prática clínica, tem limitações de ordem técnica (35).

De facto, pelos métodos histopatológicos correntes, não é possível identificar o sub-grupo de doentes com CPNPC que poderá beneficiar de Qt, quer na doença em estágio cirúrgico (Qt neoadjuvante ou adjuvante), quer na doença avançada, pelo que os estudos imunohistoquímicos, nomeadamente os que incidem sobre a reactividade NE, poderão revelar-se, eventualmente, de algum valor (2).

Noutro estudo, Pujol et al (26) encontraram, em 16 (18%) dos 88 CPNPC operados, expressão positiva de NCAM, sendo esta significativamente mais alta no estágio N₂ (Quadro IV).

Nos doentes com expressão positiva de NCAM, a sobrevida foi significativamente menor (47 versus 188 semanas).

Estes autores concluíram que a expressão de NCAM no CPNPC se relaciona com o estágio N da doença e que tal aponta para um pior prognóstico (26).

IMPLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DA DIFERENCIAÇÃO NEUROENDÓCRINA (NE) DOS CARCINOMAS PULMONARES DE NÃO PEQUENAS CÉLULAS (CPNPC)

QUADRO IV
Expressão de NCAM, de acordo com o estágio (N) do CPNPC
(n = 88)

Reactividade NCAM	Estádio Cirúrgico		
	N ₀	N ₁	N ₂
Positiva (18%)	5	1	10
Negativa (82%)	38	17	17

Pujol JL et al., 1993 (26)

Mais recentemente, *Kwa et al.* (19), estudaram a expressão de moléculas de adesão de células neuronais (NCAM e NCAM-H) em 96 CPNPC ressecados com fins curativos, no sentido de determinar o seu valor prognóstico.

Encontraram a sua expressão em 23 casos (NCAM= 9; NCAM-H = 14), o que correspondeu a 24%. Não demonstraram qualquer significado estatístico entre a marcação imunohistoquímica dos tumores, a sua histologia e o respectivo estadiamento (Quadro V).

A análise das curvas de Kaplan-Meier não revelaram qualquer associação entre os resultados dos estudos imunohistoquímicos para aqueles marcadores NE, o

intervalo livre de doença e a sobrevida dos doentes, mas o número dos casos foi pequeno (Quadro VI).

Na presente amostra, o estágio anatómico da doença (I, II, IIIA) e o seu componente N foram os únicos factores de prognóstico ($p < 0.05$).

O componente T isoladamente não atingiu significância como preditivo da sobrevida ($p = 0.09$).

Linnoila et al(20) no âmbito do *Lung Cancer Study Group* (LCSG), estudaram a expressão de 4 marcadores NE, a neuroenolase específica, a cromogranina A, a Leu-7 e o péptido libertador de gastrina, assim como 2 marcadores epiteliais, o CEA e a mucina, e a vimentina, em 237 CPNPC operados, tendo encontrado 28

QUADRO V
Positividade NCAM/NCAM-H,* histologia e estadiamento no CPNPC ressecado

	NCAM + (n = 9)	NCAM-H + (n = 14)
• Histologia		
– Carc. Epidermóide	5	8
– Adenocarcinoma	1	1
– Carc. Gr. Células	2	3
– T. Carcinóide	1	2
• Estadiamento pós-operatório		
– I	5	8
– II	2	4
– III A	2	2
• Teste X ²		
– Histologia	3.28	8.98
– T pós-operatório	0.05	0.06
– N pós-operatório	0.15	0.22
– Estadiamento pós-operatório	0.71	0.57

* 23/96 Operados (24%)

Kwa et al., 1996 (19)

(12%) tumores positivos para 2 ou mais marcadores NE (Quadro VII). A diferenciação NE foi encontrada mais nos carcinomas de grandes células (19%) e nos adenocarcinomas (15%).

A presença de reactividade tecidular para o CEA associou-se a uma maior sobrevida dos doentes - maior intervalo livre de doença ($p=0.011$), enquanto a presença de mucina teve um impacto negativo naquela - menor intervalo livre de doença ($p < 0.001$).

A diferenciação NE dos tumores não foi um factor prognóstico para prever a recidiva tumoral ou a sobrevida os doentes, contrariamente ao que se consta-

tu com o estadiamento da doença (N_2) - Quadro VIII.

Há quem afirme que o doseamento sérico da neuroenolase específica (NSE) poderá indicar os doentes que vão beneficiar de uma Qt adjuvante à cirurgia, ao referirem que aqueles que revelam níveis pré-operatórios superiores a 15 ng/ml apresentam um componente clínico mais agressivo, com uma maior probabilidade de recidivarem e com uma menor sobrevida do que aqueles que têm valores normais (8) - Quadro IX.

Tal facto seria independente do estadiamento TNM da doença (8).

Contudo, são dados que necessitam de comprova-

QUADRO VI

Análise da sobrevida no CPNPC ressecado NCAM⁺/NCAM-H⁺ (Kaplan-Meier)

Factor Prognóstico	Intervalo Livre de Doença (p)	Sobrevida (p)
• Sexo	0.76	0.70
• Histologia	0.47	0.52
• Estádio pós-operatório (I,II,III)	0.008**	0.02**
• T pós-operatório	0.09	0.09
• N pós-operatório	0.002**	0.01**
• NCAM (n = 9)	0.65	0.55
• NCAM-H (n = 14)	0.38	0.43

* 23/96 operados (24%)

Kwa HB et al., 1996 (19)

** $p < 0.05$

QUADRO VII

Diferenciação neuroendócrina (NE) dos CPNPC

Histologia	n (%)	Diferenciação NE ⁺ (%)
Adenocarcinoma	116 (49)	17 (15)
Carc. Epidermóide	90 (38)	4 (4)
Carc. G. Células	26 (11)	5 (19)
Outros	5 (2)	2 (40)
Total	237 (100)	28 (12)

Linnoila et al. (LCSG, 1994) (20)

QUADRO VIII

Diferenciação neuroendócrina (NE) dos CPNPC
Recidiva Tumoral / Sobrevida Pós-Cirurgia

Parâmetros	p
Score NE	0.931
T ₂	0.626
T ₃	0.012
N ₁	0.015
N ₂	< 0.001

Linnoila et al (LCSG, 1994) (20)

QUADRO IX

Valor prognóstico* dos níveis séricos de NSE no CPNPC
operado (n = 84)

	≤ 15 ng/ml	≥ 15 ng/ml	
* Recidiva	9/38 (23%)	5/15 (40%)	
- aos 24 meses	- 30%	- 68%	p < 0.01
* sobrevida aos 24 meses	70%	47%	p < 0.05

* Independente do TNM

Diez M et al., 1993 (8)

ção com séries mais alargadas.

A sua relação com a quimiossensibilidade também tem sido apontada (1,8,38,39).

Em doentes submetidos a Qt também se estudou o eventual impacto da diferenciação NE dos CPNPC na resposta à terapêutica e na sobrevida (4,13).

Graziano et al. (11) analisaram retrospectivamente 52 CPNPC que marcaram para a NSE, a Leu-7 e a cromogranina A (CR-A).

Nessa série de doentes encontraram 26 que responderam à Qt e 26 que não responderam.

Os marcadores foram positivos nos que responderam e nos que não responderam, respectivamente, como se segue (Quadro X): NSE, 14 em 26 (54%) versus 7 em 26 (27%), p = 0.04; Leu-7, 11 em 25 (44%) versus 5 em 26 (19%), p = 0.08; CR-A, 3 em 26

(12%) versus 0 em 26 (0%), p = 0.71. Dois marcadores foram positivos em 10 dos 26 respondedores (38%) e em 0 dos 26 não-respondedores (0%), p < 0.01.

Enquanto cada marcador individualmente foi mais frequentemente positivo nos respondedores que nos não-respondedores, a diferença só foi significativa para a NSE (p = 0.04). Já quando estamos em face de uma expressão positiva para 2 ou mais marcadores, essa diferença é manifestamente significativa (p < 0.01).

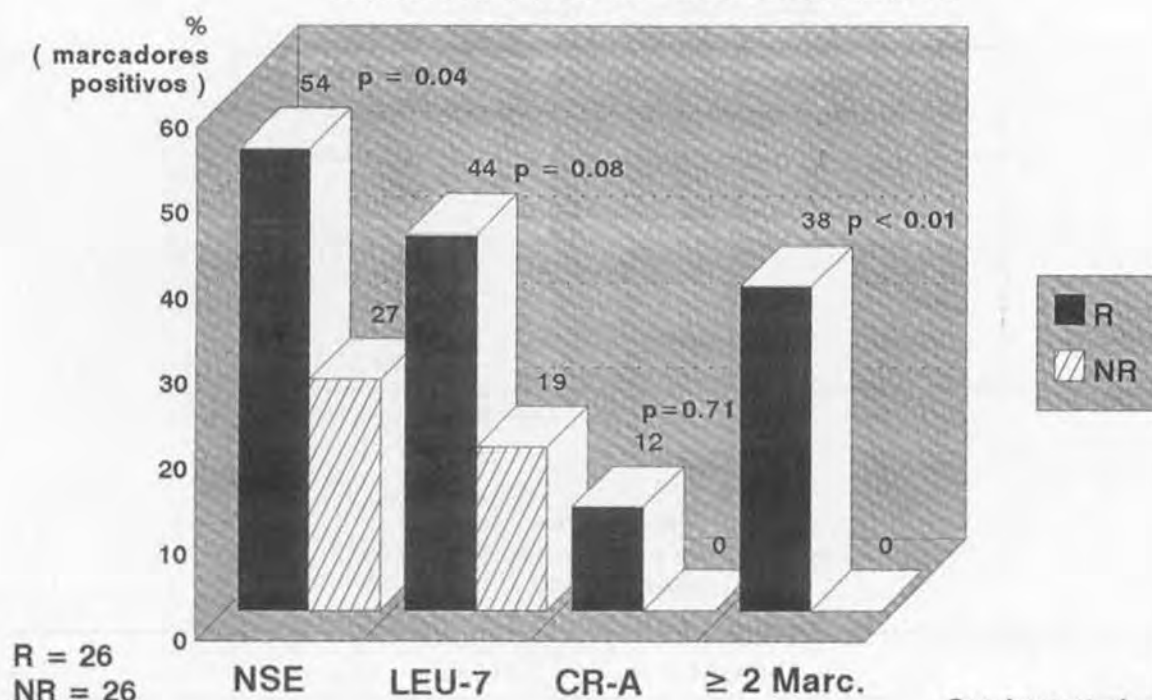
Este facto sugere que a presença de marcadores NE poderá aumentar a probabilidade de resposta à Qt (11).

Quando os doentes foram analisados para cada marcador individualmente não se encontraram diferenças significativas na respectiva sobrevida (Quadro XI).

Também no que se refere à sobrevida nos que revelaram 2 ou mais marcadores positivos (Quadro

QUADRO X

Resposta à terapêutica (Qt) e positividade neuroendócrina (n = 52)



Graziano et al., 1989 (11)

QUADRO XI

Sobrevida mediana (semanas) e diferenciação NE dos CPNPC

NSE		LEU		CR-A	
+	-	+	-	+	-
51	41	56	39	53	57
p = 0.52		P = 0.18		p = 0.88	

Graziano et al., 1989 (11)

XII) tiveram uma sobrevida mediana significativamente maior do que nos de 1 ou nenhum marcador positivo (79 versus 38 semanas, $p = 0.02$).

Os respondedores com 2 ou mais marcadores positivos revelaram uma sobrevida mediana significativamente maior do que os de menos de 2 marcadores positivos (79 versus 51 semanas, $p < 0.01$).

Nos não respondedores a sobrevida mediana foi de 27 semanas.

Deste modo, a diferenciação NE dos CPNPC poderá ter um impacto positivo na sobrevida dos doentes, independentemente da resposta à Qt (11).

As razões biológicas para a associação da diferenciação NE com a resposta à Qt e o aumento da sobrevida mediana destes doentes são pouco claras (11).

Os resultados deste trabalho vêm de encontro a de um outro (1) que demonstrou que os doentes com CPNPC e que apresentavam níveis de NSE elevados -

QUADRO XII

Sobrevida mediana e diferenciação NE dos CPNPC

•	≤ 1 Marcador +	ns	
•	≥ 2 Marcadores +	p = 0.02 (79 vs 38 semanas)	
•	Resposta à Qt	(69 semanas) *	
	≥ 2 Marcadores +	(79 semanas)	p < 0.01
	< 2 Marcadores +	(51 semanas)	
•	Não resposta à Qt	(27 semanas)*	

* p < 0.001

Graziano et al., 1989 (11)

o que correspondeu a 20% dos doentes dessa série -, eram tão quimiossensíveis como os que tinham CPPC.

Também *van Zandwijk et al.* (38,39) demonstraram (Quadro XIII) respostas à Qt, em doença localmente avançada e metastática, mais frequentemente nos doentes com valores elevados de NSE sérica (6 em 10, 60%), do que naqueles com valores normais (7 em 32, 22%), o que foi estatisticamente significativo (p < 0.02).

mente superior no grupo NSE positivos (44% versus 17%, p < 0.025), mas não nos CR-A positivos (30% versus 19%, p = NS).

Embora houvesse uma tendência para uma maior sobrevida mediana no grupo NSE positivo (262 dias versus 159 dias), a diferença não foi significativa (Quadro XIV).

Aqueles dados levaram os autores a concluir que

QUADRO XIII

Resposta à quimioterapia e níveis séricos de NSE no CPNPC

NSE (ng/ml)	n	% Resposta	p*
≤ 10	32	21.8 (n = 7)	< 0.02
> 10	10	60.0 (n = 6)	

* Sobrevida, p = ns

van Zandwijk et al., 1992 e 1995 (38,39)

Contudo, em relação à sobrevida não houve correlação (13,38,39).

Num estudo prospectivo de *Skov et al* (30) numa série de 114 doentes com adenocarcinomas do pulmão inoperáveis e submetidos a Qt, avaliou-se a expressão da NSE e da cromogranina A (CR-A), tendo-se encontrado uma percentagem de respostas à Qt significativa-

a presença de marcadores NE no adenocarcinoma do pulmão parece estar associada a uma maior sensibilidade desses tumores à Qt ressaltando, contudo, a necessidade de estudos prospectivos mais alargados para confirmar o benefício da Qt nos CPNPC-NE (30).

Carles et al (5) estudaram a expressão neuroendócrina (NSE, sinaptofisina, CR-A e Leu-7) em amostras

QUADRO XIV

Sobrevida mediana e diferenciação NE em adenocarcinomas do pulmão

Expressão/Marcador	Sobrevida (dias)	
	NSE	CR-A
—	159	238
0 - 10%	231	200
	236	210
> 10%		
	262	245
	(ns)	(ns)

n = 114 (estudo prospectivo)

Skov et al., 1991 (30)

biópticas, colhidas por broncofibroscopia, de 97 doentes com CPNPC que foram depois submetidos a Qt.

As amostras analisadas foram mais vezes positivas para a NSE e para a sinaptofisina (Quadro XV), tendo encontrado em 12% dos casos positividade para 2 ou mais marcadores NE.

Não referiram uma maior percentagem de respostas neste grupo de doentes com expressão positiva para 2 ou mais marcadores NE ($p = 0.1252$), assim como não viram relação entre a positividade para a NSE e a resposta à terapêutica ($p = 0.8406$) - Quadro XVI.

Surpreendentemente, estabeleceram associação entre a diferenciação NE (2 ou mais marcadores positivos) e a ausência da expressão de glicoproteína P,

cujos doentes tiveram uma maior percentagem de respostas à terapêutica, sem esta se acompanhar de uma maior sobrevida.

A sobrevida mediana da globalidade do grupo foi de 8.8 meses, sendo esta diferente conforme o tipo de resposta à terapêutica (RC = 13.1 meses; RP = 14.2 meses; E = 11.5 meses; P = 5 meses) ($p = 0.00001$).

A expressão NSE foi também preditiva da sobrevida, tendo os NSE positivos uma maior sobrevida mediana (11.0 meses) do que os NSE-negativos (7.4 meses) ($p = 0.0435$); os outros marcadores estudados não se mostraram individualmente com significado prognóstico.

Todos os doentes que sobreviveram 2 ou mais anos, apresentavam imunoreactividade NSE positiva.

QUADRO XV

Diferenciação neuroendócrina (NE) dos CPNPC (n = 97)

Marcador	Positivo*	Negativo
NSE	43 (44.3%)	54
SINAPTOFISINA	21 (21.6%)	76
CR-A	2 (0.2%)	95
LEU-7	2 (0.2%)	95

* 12% com ≥ 2 marcadores

Carles J et al., 1993 (5)

QUADRO XVI

Diferenciação neuroendócrina (NE) dos CPNPC (n = 97)

Marcador Positivo	Resposta à Qt	Sobrevida* (meses)
≥ 2 NE	ns (p = 0.1252)	ns
com glicop. P negat.	(↑) (p < 0.05)	
NSE	ns (p = 0.8406)	(↑) p = 0.0435**

* \bar{x} = 8.0 (RC = 13.1; RP = 14.2; E = 11.5; P = 5)

Carles J et al., 1993 (5)

** 11 vs 7.4, NSE+ vs NSE-

Contrariamente a outros autores (11) não encontraram diferenças na expressão NE nos doentes que responderam à Qt e nos que não responderam embora os doentes NSE-positivos tivessem aqui uma maior sobrevida mediana.

Tal facto corrobora o conceito de que a resposta objectiva no CPNPC não será um factor de prognóstico tão relevante como se pensava, podendo a estabilização da doença ter o mesmo significado que aquela (3).

Nestes doentes, houve um subgrupo que respondeu melhor à Qt, o que foi relacionado com a ausência de expressão da glicoproteína P, com 2 ou mais marcadores NE positivos, o que também se verifica nos CPPC, que não exprimem aquela glicoproteína e são sensíveis à Qt (5).

Estudos prospectivos mais alargados poderão avaliar se existe relevo clínico na ausência de expressão de glicoproteína P, na presença de diferenciação NE, e se tal permitirá seleccionar um grupo de doentes que irá responder à Qt (5).

Ruckdeschel et al. (27) estudaram 237 doentes operados a CPNPC e 219 doentes com CPNPC em estágio avançado ou com CPPC, submetidos a Qt, tendo provado que a reactividade NSE na doença avançada se associava a uma maior resposta à terapêutica - mas sem reflexo na sobrevida -, não havendo influência dos marcadores NE na sobrevida dos doentes operados.

Mais recentemente, Schleusener et al. (28), estudaram CPNPC de 107 doentes em estádios III (A e B) e IV, incluídos em protocolos terapêuticos à base de *cisplatinum* (CDDP) e etoposido, no sentido de tentarem estabelecer uma eventual relação entre a diferenciação NE daqueles tumores, a resposta à terapêutica, a progressão da doença e a sobrevida.

Pesquisaram-se marcadores NE e epiteliais, que incluíram a CR- A, Leu-7, sinaptofisina e queratina.

Foi encontrada imunoreactividade NE para pelo menos 1 marcador em 37 casos (34.6%) e em ≥ 2 em 12 (11.3%).

A presença de diferenciação NE correlacionou-se significativamente com a sobrevida dos doentes (Quadro XVII).

A imunoreactividade para marcadores NE específicos (isoladamente ou associados) também se correlacionou com a sobrevida (Quadro XVIII).

Não se encontrou correlação específica entre a diferenciação NE, a resposta à Qt e o tempo que levou à progressão (Quadro XIX) - esta só foi significativa na associação CR-A/sinaptofisina, quando se estudaram individualmente ou em associação os referidos marcadores (p = 0.04).

Também não houve correlação estatística com o estágio da doença e com o grau de diferenciação da neoplasia.

Pela análise multifactorial, a reactividade para pelo

QUADRO XVII

Diferenciação neuroendócrina do CPNPC e sobrevida em doentes sob Qt (n = 107)

Reactividade Neuroendócrina			NE- (n = 70)	p
NE + (n = 49)	≥ 1 (n = 37) (34.6%)	311 d	249 d	0.01
	≥ 2 (n = 12) (11.3%)	464 d	249 d	0.005

d = dias

Qt = CDPP/VP₁₆

Schleusener et al., 1996 (28)

Estádios = III/IV

Sobrevida mediana (NE+ e NE-) = 257d

QUADRO XVIII

Diferenciação neuroendócrina (NE) do CPNPC e sobrevida em doentes sob Qt (n = 107)

Reactividade Neuroendócrina			p
		NE- (n=70)	
CR-A ⁺ (n = 5)	569 d		0.04
LEU-7 ⁺ (n = 19)	422 d		0.006
SINAPT ⁺ (n = 26)	318 d		0.02
CR-A/LEU-7 ⁺ (n = 3)	773 d	249 d	0.02
CR-A/SINAPT ⁺ (n = 3)	773 d		0.04
SINAPT/LEU-7 ⁺ (n = 10)	464 d		0.005
CR-A/SINAPT/LEU-7 ⁺ (n = 2)	773 d		0.006

d = dias

Sobrevida mediana (NE⁺ e NE⁻) = 257 d

Schleusener et al., 1996 (28)

QUADRO XIX

Diferenciação neuroendócrina (NE) dos CPNPC, resposta à Qt e intervalo livre de doença

Reactividade Neuroendócrina	Resposta à Qt (\bar{X} = 31.8%)	Intervalo Livre de Doença (\bar{X} = 115 d)
• NE ⁻ (n = 70)	33%	111 d
• NE ⁺		
≥ 1 (n = 37)	27% (p = 0.59)	142 d (p = 0.30)
≥ 2 (n = 12)	42% (p = 0.55)	126 d (p = 0.40)*

* Excepto: CR-A/SINAPT⁺ = 386 d (p = 0.04)

Schleusener et al., 1996 (28)

menos um marcador NE e o *performance status* eram factores de prognóstico independentes para a sobrevida dos doentes (Quadro XX).

Deste modo, a diferenciação NE relacionou-se com uma maior sobrevida dos doentes, o que foi independente da resposta à Qt, do intervalo livre de doença ou do estágio da doença, o que vem de encontro aos trabalhos de *Carles et al.*, que já referenciámos (5) e que defendem que a resposta à Qt não será tão importante para a sobrevida como era classicamente postulado pois a estabilização daquela poderá ter o mesmo significado.

Pelo exposto, ficamos algo perplexos pelos resultados contraditórios de alguns dos trabalhos que comentámos (5,11,12,17,20,27,30,34) - Quadro XXI.

De chamar a atenção que em nenhum estudo em que a terapêutica foi cirúrgica, se encontrou algum benefício na sobrevida no que se refere à diferenciação NE do CPNPC.

Algumas destas discrepâncias têm a ver com o tipo (especificidade/sensibilidade) dos marcadores utilizados, com a definição de diferenciação NE (positividade para ≥ 1 marcador ou para ≥ 2 marcadores), material estudado (biópsias broncoscópicas, peças cirúrgicas), estudos retrospectivos (a maioria), estudos prospectivos, número de doentes estudados, metodologia da análise estatística, e outras diferenças (13,28,31).

A maior sensibilidade dos CPNPC-NE à Qt, também foi demonstrada *in vitro* (6,9,10,23,37).

Em linhas celulares estabelecidas *in vitro*, os

CPNPC-NE revelaram sensibilidade aos oncostáticos, semelhante à dos CPPC, o que faria supor que, *in vivo*, estes tumores seriam, tal como os CPPC, sensíveis à Qt, utilizando esquemas comuns (11).

Contudo, nos CPNPC-NE, estudos preliminares, com pequenas séries de doentes, demonstraram que *in vivo* as respostas à terapêutica citostática (Qt) foi da ordem dos 44-50%, o que é cerca de 2-3 vezes superior ao que acontece com os CPNPC não NE (11) e menos do que se constata nos CPPC que, como é sabido, são, em geral, superiores a 70% (70-75% na DE versus 80% na DL) (32).

Com os mesmos esquemas(7), se pensarmos que os CPNPC, em geral, têm taxas de resposta melhores (40-45%), poderemos inferir que tal se poderá traduzir também nos CPNPC-NE.

CONCLUSÕES

A diferenciação NE encontra-se presente em 10-30% dos CPNPC, estando por definir o seu verdadeiro significado clínico.

Para isso é necessário implementar estudos prospectivos, que abarquem grandes séries de doentes, criteriosamente randomizados, em que se inclua um painel de marcadores NE sensíveis e específicos, cuja estratificação deve ser bem delineada(13,28,31,33).

Deste modo, poder-se-á avaliar, com rigor, se a referida diferenciação tem significado prognóstico

QUADRO XX
Factores de prognóstico na sobrevida de doentes com CPNPC sob QT

Variável	p (X ²)
Diferenciação NE (≥ 1 vs NE = 0)	0.03
Idade (≥ 60 vs < 60)	0.77*
Sexo (M vs F)	0.94*
Estádio (IV vs III)	0.33*
PS (2 vs 0 e 1)	0.0003

* ns

Schleusener et al., 1996 (28)

QUADRO XXI

Diferenciação neuroendócrina (NE) no CPNPC

Estudo	Terapêutica	Estádio (n)	Resultados (reactividade+)
<i>Skov et al.*</i> (n = 114, adenoc)	QT (3 esquemas \neq s)	IIIA 25% IIIB 27% IV 48%	Sobrevida (ns) Resposta Qt (↑)
<i>Carles et al.</i> (n = 114, CPNPC)	Qt (8 esquemas \neq s, CDDP)	II (1) IIIA (35) IIIB (19) IV (42)	Sobrevida (↑) Resposta Qt (ns)
<i>Graziano et al.</i> (n = 52, CPNPC)	Qt (4 esquemas \neq s, CDDP)	D.locorreg. (39) M ₁ (43) Ambos (30)	Sobrevida (↑) Resposta Qt (↑)
<i>Sundaresan et al.</i> (n = 359, CPNPC)	Cirurgia	I (177) II (75) III (63)	Sobrevida (ns) TNM (↑); N ₂ (↑)
<i>Graziano et al.**</i> (n = 260, CPNPC)	Cirurgia	I (193) II (67)	Sobrevida (ns)
<i>Linnoila et al.</i> (n = 237, CPNPC)	Cirurgia	?	Sobrevida (ns) Recidiva (ns)
<i>Kibbelaar et al.</i> (n = 226, CPNPC)	Cirurgia	?	Sobrevida (↓)
<i>Berendsen et al.</i> (n = 141, CPNPC)	Cirurgia (n = 98) Não.cirurgia (n = 43)	I + II (70) III (71)	Sobrevida (↓)

* Resultados como no estudo de *Ruckdeschel et al.* (Qt)

** Resultados como no estudo de *Ruckdeschel et al.* (cirurgia)

independentemente do estágio da doença, *do performance status* do doente, ou de outros factores clínicos preditivos da evolução da neoplasia (15,33).

Possibilitarão, ainda, determinar se a diferenciação NE faz prever um aumento da sobrevida dos doentes opera-

dos (estádios I, II e III) submetidos a Qt e se a Qt - com esquemas semelhantes aos utilizados no CPPC -, aumenta a sobrevida dos CPNPC-NE irrecorríveis (2,28).

Só então poderemos estabelecer se existem linhas orientadoras próprias para este subtipo de CPNPC.

BIBLIOGRAFIA

1. ARIYOSHI Y et al. Therapeutic significance of neuron-specific enolase (NSE) in lung cancer. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1986; 5: 23 (Abstract).
2. BERENDSEN HH, LEIJ L, POPPEMA S, POSTMUS P, BOES A, SLUITER HJ, The H. Clinical characterization of non-small-cell lung cancer tumors showing neuroendocrine differentiation features. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1614-1620.
3. BUCCHERI G, FERRIGNO D, ROSSO A, VOLA F. Further evidence in favour of chemotherapy for inoperable non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1990; 6: 87-98.
4. BUCCHERI G, FERRIGNO D. Prognostic factors in lung cancer: tables and comments. *Eur Respir J* 1994; 7: 1350-1364.
5. CARLES J et al. Neuroendocrine differentiation as a prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1993; 10: 209-219.
6. CARNEY DN, DE LEIJ L. Lung cancer biology. *Semin Oncol* 1988; 15: 199-214.
7. Le CHEVALIER T et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vindesine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small cell lung cancer: results of a European Multicenter Trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-367.
8. DIEZ M et al. Value of serum neuron-specific enolase in nonsmall cell lung cancer. *Oncology* 1993; 50: 127-131.
9. GAZDAR A et al. Expression of neuroendocrine markers in non-SCLC (NSCLC) tumors and cell lines: possible therapeutic implications. *International Conference on Small Cell Lung Cancer*. Ravenna, 1987 (Abstr).
10. GAZDAR AF, LINNOILA RI. The pathology of lung cancer. Changing concepts and newer diagnostic techniques. *Semin Oncol* 1988; 15: 215-225.
11. GRAZIANO SL et al. The use of neuroendocrine immunoperoxidase markers to predict chemotherapy response in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1398-1406.
12. GRAZIANO SL et al. The prognostic significance of neuroendocrine markers and carcinoembryonic antigen in patients with resected stage I and stage II non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 2908-2913.
13. HIRSCH FR. The clinical implication of neuroendocrine markers in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1994; 11: 201-202.
14. HIRSCH FR, SKOV BG. Neuroendocrine characteristics in bronchogenic adenocarcinoma and its clinical relevance. *Lung Cancer* 1993; 9: 89-96.
15. JOHNSON BE. Biologic and molecular prognostic factors. Impact on treatment of patients with non-small cell lung cancer. *Chest* 1995; 107: 287s-290s.
16. KANTERS SDJM, LAMMERS J-WJ, VOEST EE. Molecular and biological factors in the prognosis of non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 1995; 8: 1389-1397.
17. KIBBELAAR RE et al. Neural cell adhesion molecule expression, neuroendocrine differentiation and prognosis in lung carcinoma. *Eur J Cancer* 1991; 27 (4): 431-435.
18. KIRIAKOGIANI-PSAROPOULOU P et al. The value of neuroendocrine markers in non-small cell lung cancer: a comparative immunohistopathologic study. *Lung Cancer* 1994; 11: 353-364.
19. KWA HB, MICHALIDES RJAM, DIJKMAN JH, MOOI WJ. The prognostic value of NCAM, p53 and cyclin D1 in resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 1996; 14: 207-217.
20. LINNOILA RI, PIANTADOSI S, RUCKDESCHEL JC. Impact of neuroendocrine differentiation in non-small cell lung cancer. The LCSG experience. *Chest* 1994; 106 (6): 367s-371s.
21. MOOI W, WAGENAAR S, SCHOL D, HILGERS J. Monoclonal antibody 123C3 in lung tumour classification: immunohistology of 358 resected lung tumours. *Mol Cell Probes* 1988; 2: 31-37.
22. MOUNTAIN CF. Prognostic implications of the International Staging System for lung cancer. *Semin Oncol* 1988; 15: 236-245.
23. MULSHINE J, IHDE D, LINNOILA RI. Preliminary report of a prospective trial of neuroendocrine marker analysis and *in vitro* drug sensitivity testing in patients with non-small cell lung cancer. *Proc Am Assoc Clin Oncol* 1987; 6: 713 (Abstract).
24. NEAL MH, KOSINSKI K, COHEN P, ORENSTEIN JM.

- Atypical endocrine tumors of the lung: a histologic, ultrastructural and clinical study of 19 cases. *Human Pathol* 1986; 17: 1264-1277.
25. NICOLSON GL. Tumor cell instability, diversification, and progression to the metastatic phenotype: from oncogene to oncofetal expression. *Cancer Res* 1987; 47: 1473-1487.
 26. PUJOL J-L et al. Neural cell adhesion molecule and prognosis of surgically resected lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1071-1075.
 27. RUCKDESCHEL J et al. The impact of neuroendocrine and epithelial differentiation on recurrence and survival in patients with lung cancer. *Lung Cancer* 1991; 7 (suppl), n°204 (Abstract).
 28. SCHLEUSENER JT et al. Neuroendocrine differentiation is an independent prognostic factor in chemotherapy-treated nonsmall cell lung carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1284-1291.
 29. SHEPPARD MN. Neuroendocrine differentiation in lung tumours. *Thorax* 1991; 46: 843-850.
 30. SKOV BG, SØRENSEN JB, HIRSCH FR, LARSSON LI, HANSEN HH. Prognostic impact of histologic demonstration of chromogranin A and neuron specific enolase in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Oncol* 1991; 2: 355-360.
 31. SØRENSEN JB. Impact of prognostic factors on endpoints for clinical studies. *Lung cancer* 1994; 11 (suppl 3): s45-s54.
 32. SOTTO-MAYOR R. Clínica e terapêutica dos tumores neuroendócrinos do pulmão. *Rev Port Pneumol* 1995; 1 (6): 519-539.
 33. SOUHAMI RL. Neuroendocrine phenotype, chemosensitivity and prognosis in adenocarcinoma of the lung (Editorial). *Ann Oncol* 1991; 2: 323-324.
 34. SUNDARENSAN V, REEVE JG, STENNING S, STEWART S, BLEEHEN NM. Neuroendocrine differentiation and clinical behaviour in non-small cell lung tumours. *Br J Cancer* 1991; 64: 333-338.
 35. TOME Y et al. Preservation of cluster 1 small cell lung cancer antigen in zinc-formalin fixative and its application to immunohistological diagnosis. *Histopathology* 1990; 16: 469-474.
 36. THE WORLD HEALTH ORGANIZATION HISTOLOGICAL TYPING OF LUNG TUMORS, 2nd ed. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 123-136.
 37. YESNER R. Small cell tumors of the lung. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 775-785.
 38. van ZANDWIJK N et al. Serum neuron-specific enolase and lactate dehydrogenase as predictors of response to chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer. *Sem Oncol* 1992; 19: 37-43.
 39. van ZANDWIJK N, MOOI WJ, RODENHUIS S. Prognostic factors in NSCLC. Recent experiences. *Lung Cancer* 1995; 12 (suppl 1): s27-s33.